



EPOC y bronquiectasias

Miguel Ángel Martínez García* y Juan José Soler Cataluña

Unidad de Neumología, Hospital General de Requena, Valencia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Bronquiectasias
Agudización
Infección bronquial
Colonización bronquial
Microorganismos potencialmente patógenos
Pseudomonas aeruginosa

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias son 2 de las enfermedades más frecuentes e infradiagnosticadas de la vía aérea. La relación existente entre ambas puede establecerse desde diferentes puntos de vista. Por una parte, su elevada prevalencia hace que no sea infrecuente observarlas de forma sincrónica en un mismo paciente. Por otra parte, estudios recientes han observado una asociación entre ambas, dado que más del 50% de los pacientes con EPOC moderada-grave presentan bronquiectasias no explicables por otras causas con la suficiente entidad como para provocar un exceso de inflamación bronquial y un aumento en el número de agudizaciones en estos pacientes, posiblemente mediado por un incremento en la colonización-infección bronquial por microorganismos potencialmente patógenos. Por último, y aunque hasta el momento no se ha demostrado, algunas hipótesis fisiopatológicas indican una relación de causalidad entre ambas enfermedades en la que la EPOC, especialmente las formas graves, sería un factor de riesgo para la formación de bronquiectasias.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasias

ABSTRACT

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease
Bronchiectasias
Exacerbation
Bronchial infection
Bronchial colonization
Potentially pathogenic microorganisms
Pseudomonas aeruginosa

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchiectasias are two of the most frequent and underdiagnosed diseases of the airways. The association between these two entities can be established from different points of view. On the one hand, because of their high prevalence, the co-occurrence of COPD and bronchiectasias in the same patient is not unusual. On the other hand, recent studies have observed an association between COPD and bronchiectasias, given that more than 50% of patients with moderate-severe COPD show bronchiectasias unexplained by other causes that could provoke an excess of bronchial inflammation, as well as a higher number of exacerbations, possibly mediated by an increase in bronchial colonization-infection by potentially pathogenic microorganisms. Lastly, some physiopathologic hypotheses that remain to be demonstrated suggest a causal relation between the two diseases in which COPD, especially severe forms, would constitute a risk factor for the formation of bronchiectasias.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Desde un punto de vista epidemiológico, la relación existente entre 2 enfermedades puede analizarse desde 3 criterios diferentes, dependiendo de su naturaleza. Por un lado, ambas enfermedades pueden aparecer en un mismo individuo por un mero cruce de prevalencias, relación sobre todo importante entre enfermedades frecuentes en la población estudiada. En este caso, es habitual que el impacto final en el individuo que las presenta sea un empeoramiento

aditivo o sinérgico del cuadro clínico y, en ocasiones, del pronóstico. Un grado de relación más estrecho supone la asociación en la que la relación entre las enfermedades va más allá de la aparición sincrónica gobernada por el azar, para pasar a implicar mecanismos intermedios, conocidos o no, que explican una relación de mayor intensidad comprobable desde un punto de vista estadístico. Por último, en la relación de causalidad, una de las enfermedades funciona como factor de riesgo para la aparición de la otra y su existencia precisa de una comprobación exhaustiva de una serie de postulados mediante estudios longitudinales que supongan un importante grado de evidencia científica. En cualquiera de los casos, la presencia de variables de confusión intermedias o de errores diagnósticos entre enfermedades que

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miangel@comv.es (M.A. Martínez-García).

Tabla 1
Rasgos diferenciales más importantes entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias

Características	EPOC	Bronquiectasias
Edad	Raro por debajo de los 40 años	A cualquier edad Más frecuente a partir de los 50 años
Sexo	Más frecuente en varones	Más frecuente en mujeres
Etiología	Tabaco Biomasa	Postinfecciosas y otras 40-50% desconocida
Antecedentes	Exposición crónica a humos y gases tóxicos	Infecciones de repetición Rinosinusitis Enfermedades generadoras
Tos productiva	Volumen moderado (< 30-40 ml/día) Mucoso o mucopurulento Hemoptisis (carcinoma pulmonar o bronquiectasias)	Volumen importante (> 30-40 ml/día) Mucopurulento o purulento Hemoptisis (frecuente en agudizaciones)
Auscultación pulmonar	Roncus o sibilancias	Crepitantes y roncus
Inflamación	Neutrófilos y macrófagos Linfocitos T CD8 Eosinofilia escasa en agudizaciones	Neutrófilos Linfocitos T CD4 Abundantes productos bacterianos
Papel de la infección	Secundario	Primario
Bacterias implicadas más frecuentes	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Micobacterias y hongos	Poco frecuente	Importancia creciente
Papel Ps aeruginosa	Papel incierto ¿Marcador de bronquiectasias?	Gran impacto en calidad de vida, pérdida de función pulmonar y mortalidad
Patrón funcional	Obstrucción crónica al flujo aéreo Enfisema presente Escasa reversibilidad Hiperinsuflación pulmonar Disminución de la transferencia de CO (enfisema) Pérdida anual de 40-50 ml/año FEV ₁	Obstrucción crónica al flujo aéreo Posible relación con enfisema Frecuente reversibilidad Frecuente hiperreactividad bronquial Transferencia de CO normal Pérdida anual de 40-50 ml/año de FEV ₁ Restricción en estadios finales

CO: monóxido de carbono; FEV₁: volumen espirado máximo en el primer segundo.

comparten un cuadro clínico o evolutivo similar hace en ocasiones difícil la extracción de conclusiones válidas¹.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias son un buen ejemplo para ilustrar toda esta gama de posibles relaciones epidemiológicas entre 2 enfermedades. Su elevada prevalencia²⁻⁵ y la presencia, en ocasiones, de un cuadro clínico^{6,7}, y en cierta medida fisiopatológico⁸⁻¹⁰, común hace que no sea infrecuente la existencia de errores diagnósticos, en especial en individuos fumadores¹¹, si bien al mismo tiempo indican la presencia de una asociación entre ambas enfermedades, como ya se ha explorado recientemente en algunos estudios¹¹⁻¹³. Todo ello, junto a un posible impacto de la presencia de bronquiectasias en la propia historia natural de la EPOC¹², hace de ésta una relación tan compleja como atrayente. Con la presente revisión, se intentará resumir la evidencia científica disponible hasta el momento sobre las distintas formas de relación existentes entre la EPOC y las bronquiectasias, así como la influencia biunívoca que podría establecerse entre ambas enfermedades, ya sea desde un punto de vista epidemiológico o pronóstico.

Relación EPOC-bronquiectasias. Cruce de prevalencias

La EPOC y las bronquiectasias son 2 de las enfermedades más frecuentes y, a la vez, más infradiagnosticadas de las vías aéreas. En España, 2 estudios han analizado en los últimos años la prevalencia de EPOC con resultados superponibles. Por un lado, en el estudio IBER-POC se observó una prevalencia del 9,1 % de EPOC en individuos de 40-69 años con gran variabilidad geográfica², mientras que el estudio EPI-SCAN observó una prevalencia del 10,2% en individuos entre 40 y 80 años, que aumentaba con la edad y el hábito tabáquico³. Ambos estudios concluyeron que aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes con EPOC permanecían sin diagnóstico^{2,3}. Por otro lado, en las bronquiectasias no se han realizado grandes estudios epidemiológicos

de interés que confirmen la prevalencia de esta enfermedad de una forma fiable. Se acepta que la prevalencia de las bronquiectasias presenta una distribución bimodal, con un pico menor en la primera mitad de la vida debido fundamentalmente a enfermedades de origen congénito o genético, y otro pico mucho mayor con una prevalencia cercana a los 300 casos por cada 100.000 habitantes en edades avanzadas como consecuencia de enfermedades crónicas o secuelas postinfecciosas^{5,6}. En cualquier caso, una serie de circunstancias han hecho que la prevalencia actual de las bronquiectasias sea probablemente muy superior, entre las que destacan: a) la utilización sistemática de técnicas tomográficas de alta resolución para su diagnóstico; b) la progresiva mayor longevidad de la población, que implica una mayor duración de las enfermedades crónicas generadoras de bronquiectasias; c) la era de los trasplantes y el tratamiento inmunodepresor; d) el eterno retorno de la tuberculosis, o e) el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia humana en la década de 1980^{4,14,15}. Por todo ello, es lógico pensar que un número importante de pacientes fumadores, sobre todo de edad avanzada, presentarán además bronquiectasias secundarias de forma sincrónica, en especial postinfecciosas, sobre todo en zonas endémicas de tuberculosis⁶. No hay estudios que analicen cuál es el papel de la presencia de estas bronquiectasias secundarias en pacientes con EPOC. Nuestro grupo observó en una serie de pacientes con EPOC que aquellos con bronquiectasias secundarias a una etiología conocida presentaban un mayor deterioro clínico-funcional en comparación con los pacientes con EPOC sin bronquiectasias o con bronquiectasias de etiología desconocida¹³. En este sentido, es muy importante el diagnóstico diferencial entre EPOC y bronquiectasias en un paciente fumador, dado que ambas enfermedades presentan características clínico-funcionales en ocasiones indistinguibles y que la realización de una radiografía simple de tórax no es un buen método diagnóstico de bronquiectasias^{16,17}. En la tabla 1 se relacionan algunas de las características diferenciadoras más impor-

tantes entre ambas enfermedades, mientras que en la tabla 2 se muestran algunas de las características de los pacientes con EPOC que deben hacer sospechar la presencia de bronquiectasias.

Inflamación de la vía aérea en EPOC y bronquiectasias. Diferencias y similitudes

Desde un punto de vista fisiopatológico, EPOC y bronquiectasias comparten múltiples aspectos, lo que ha llevado a pensar que pudieran tener un mismo mecanismo de formación. En ambas afecciones hay un componente inflamatorio de predominio neutrofílico que aumenta en las agudizaciones y mejora tras el tratamiento antibiótico o antiinflamatorio, si bien la mejoría es mucho más pronunciada en pacientes con EPOC, mientras que en pacientes con bronquiectasias suele quedar una inflamación remanente, a pesar del tratamiento que se piensa que es la causa principal de la progresión de la enfermedad⁸⁻¹⁰. Hay una gran cantidad de moléculas proinflamatorias cuyas concentraciones pueden estar incrementadas tanto a nivel pulmonar como sistémico, en ambas enfermedades: mediadores como la interleucina (IL) 8, la IL-6, las inmunoglobulinas, el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1 β , el leucotrieno β 4, las moléculas de adhesión del tipo V-CAM o I-CAM, las endotelinas, las selectinas, las integrinas, así como proteinasas como la catepsina G, la proteinasa 3, la elastasa del neutrófilo o las metaloproteasas 8 y 9, diversos reactantes de fase aguda y un largo etcétera^{8,9,18-20}. Quizá los aspectos diferenciales fundamentales entre ambas enfermedades se observen en 2 aspectos: en primer lugar, en una mayor concentración de productos inflamatorios o de degradación bacterianos en la inflamación de las bronquiectasias, dado que en esta enfermedad la colonización e infección bronquial por microorganismos potencialmente patógenos (MPP) es más relevante^{12,21-25}. Por otra parte, hay algunas diferencias en el componente celular no neutrofílico de la inflamación entre ambas enfermedades. Así, diversos estudios han observado que en la EPOC existe un predominio de linfocitos T con fenotipo CD8 + ^{2,18}, mientras que en las bronquiectasias hay duda sobre qué fenotipo predomina (CD8 + o CD4 +), si bien parece que es este último^{9,26,27}. No se sabe con certeza cuál es la traducción clínica de este aspecto, si bien se postula que la inflamación neutrofílica común podría explicar la relativa corticorresistencia de ambas enfermedades, mientras que el predominio de CD4 + de las bronquiectasias, más semejante al encontrado en el asma, podría explicar el porcentaje elevado de pacientes bronquiectásicos con hiperreactividad bronquial²⁸. Por último, los macrófagos son más numerosos en pacientes con EPOC donde desempeñan un papel fundamental, mientras que son secundarios en pacientes con bronquiectasias; por su parte, los eosinófilos, que se han observado incrementados en las agudizaciones de EPOC, no se conoce qué papel pueden desempeñar en pacientes con bronquiectasias, si bien, salvo en alguna etiología particular como la aspergilosis broncopulmonar alérgica, no se han observado en un número significativo^{9,18}. No hay estudios que analicen cuál es el patrón inflamatorio observable en pacientes con EPOC y bronquiectasias sincrónicas, si bien algunos autores han observado que en estos pacientes hay un incremento en la concentración en el esputo de algunos marcadores proinflamatorios como IL-8 e IL-6 respecto a los pacientes con EPOC sin bronquiectasias, lo que podría significar un exceso de inflamación bronquial atribuible a la presencia de las bronquiectasias¹².

Pseudomonas aeruginosa, EPOC y bronquiectasias

Pseudomonas aeruginosa (PA) es un bacilo gramnegativo con gran capacidad para crear resistencias frente a los antibióticos comúnmente utilizados^{29,30}. Ello hace que, una vez instaurada, su erradicación sea una empresa difícil.

Varios estudios han demostrado que la presencia en la mucosa bronquial de PA, especialmente en forma de colonización o infección crónica, es un signo de mal pronóstico en pacientes con bronquiectasias, dado que se asocia a un declive acelerado de la función pulmonar³¹⁻³³, a una peor calidad de vida³⁴, a un mayor número de lóbulos pulmonares afectados³⁵, a un mayor número y gravedad de las agudizaciones³⁶ e incluso a un incremento en la mortalidad de estos pacientes³⁷ y, por lo tanto, a una forma más grave de la enfermedad. Sin embargo, persiste la polémica sobre si PA es el causante de este peor pronóstico o si tan sólo es un marcador de gravedad³¹⁻³³.

Tabla 2

Parámetros que deben hacer sospechar la presencia de bronquiectasias en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Edad menor de 40 años
Escaso hábito tabáquico, especialmente en mujeres
Producción de esputo superior a 40-50 ml/día
Expectoración purulenta crónica
Hemoptisis de repetición
Crepitantes en la auscultación pulmonar
Sospecha radiológica
Antecedentes de enfermedades previas generadoras de bronquiectasias
Rinosinusitis crónica
Acropaquias
Infecciones de repetición en la infancia, especialmente área otorrinolaringológica o pulmonar
Agudizaciones frecuentes, especialmente si precisan de ingreso hospitalario
Excesiva respuesta broncodilatadora
Colonización crónica de la mucosa bronquial por microorganismos potencialmente patógenos
Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o micobacterias atípicas en secreciones respiratorias

En pacientes con EPOC, el papel desempeñado por PA en la colonización de la mucosa bronquial es un tema más controvertido. En fase de estabilidad clínica, el porcentaje de pacientes con aislamiento de este microorganismo en muestras respiratorias varía de forma importante según la metodología seguida y el tiempo de estudio, llegando a ser en algunas series del 20%^{23-25,38,39}. Su presencia se ha relacionado con un mayor número y gravedad de las agudizaciones (en especial la aparición de nuevas cepas)^{38,40-42}, período en el que PA se aísla con mayor frecuencia, mayor obstrucción al flujo aéreo (volumen espirado máximo en el primer segundo [FEV₁] < 30%)^{40,43}, hospitalizaciones recientes³⁰, menor índice BODE (Bode mass index, Obstruction, Dyspnea y Exercise)⁴², el aislamiento previo de PA³⁰, la necesidad de ventilación mecánica⁴⁴ y la toma de varias tandas de antibióticos⁴⁵ o esteroides en los meses previos⁴², si bien no todos los autores alcanzan las mismas conclusiones en relación con el uso previo de antibióticos⁴². En un reciente estudio en 126 pacientes con EPOC seguidos durante 10 años con un total de 4.552 muestras de esputo analizadas, Murphy et al³⁹ observaron que los pacientes (n = 37) con aislamiento de PA en algún momento del seguimiento (5,1% del total de las muestras) presentaron una tendencia no significativa a una mayor obstrucción al flujo aéreo. Quizá el hallazgo más significativo de este estudio fue que la adquisición de nuevas cepas de PA hacía que el riesgo de una agudización se triplicara (*odds ratio* [OR] = 3,36; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,88-6,03; p < 0,0001).

Algunos autores refieren que el hecho de que la infección por PA sea más frecuente en los pacientes con EPOC y se produzca una mayor obstrucción al flujo aéreo indica que este microorganismo precisaría de una alteración estructural previa para colonizar la vía aérea, hecho que ocurre con la presencia de bronquiectasias⁴⁶. Por lo tanto, basándose en la hipótesis patogénica de Cole¹⁰, podría hipotetizarse una prevalencia mayor de bronquiectasias en pacientes con EPOC y colonización bronquial por PA, apoyada además por el hecho de que PA es uno de los MPP que genera un grado mayor de inflamación bronquial⁴⁷. Sin embargo, hay escasa información al respecto en la bibliografía, dado que la mayoría de estudios que analizan la relación entre PA y EPOC excluyen a los pacientes con el diagnóstico previo de bronquiectasias o no realizan una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) para analizar esta posible relación. Patel et al¹² observaron que los pacientes con EPOC y bronquiectasias presentaban un

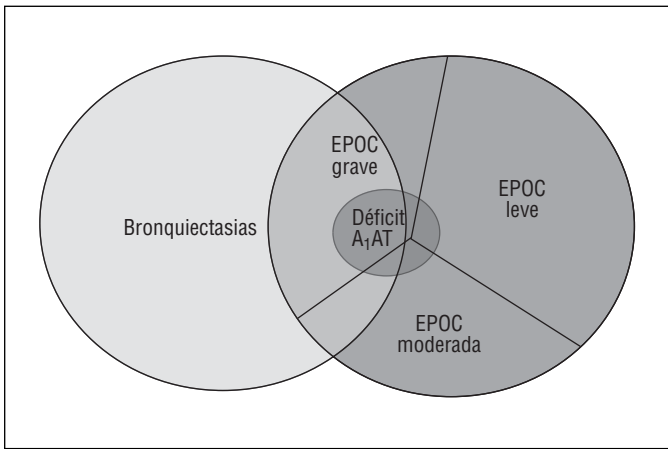


Figura 1. Relación entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias. A₁AT: alfa 1 antitripsina.

número mayor de MPP en las vías aéreas sin distinguir cuál fue el porcentaje de aislamientos de PA. Por otra parte, García-Vidal et al⁴², al estudiar a 188 pacientes con EPOC hospitalizados por una agudización, consiguieron el aislamiento de PA en el 16,5% de los episodios. Por motivos económicos y para limitar el número de pacientes irradiados, tan sólo se realizó una TCAR a 88 pacientes, y se observó una prevalencia de bronquiectasias del 52%, semejante a la publicada previamente^{12,13}, pero sin encontrar relación entre el aislamiento de PA en las muestras respiratorias y la presencia de bronquiectasias en su serie, si bien la relación rozaba la significación estadística (IC del 95%, 0,99-1,05; $p = 0,09$) lo que podría deberse al escaso número de pacientes estudiado. Nuestro grupo de trabajo ha observado un resultado semejante al aislar PA en 7 de 92 pacientes con EPOC moderado-grave en fase de estabilidad clínica, 4 de los cuales en forma de colonización crónica (aislamiento de PA en al menos 3 esputos en un período de 6 meses). Si bien la diferencia nuevamente no resultó estadísticamente significativa por el escaso tamaño muestral estudiado, 6 de los 7 pacientes presentaron bronquiectasias (datos no publicados), lo cual permite hipotetizar que la presencia de PA en muestras respiratorias de pacientes con EPOC podría ser un posible factor de riesgo para la formación de bronquiectasias, si bien no puede excluirse que la presencia de bronquiectasias previas haya sido el condicionante para la aparición de este microorganismo, posibilidades en cualquier caso que quedan pendientes de confirmar por estudios de mayor tamaño.

Implicaciones terapéuticas

Las implicaciones terapéuticas de la relación entre EPOC, colonización bronquial por MPP y bronquiectasias no se han estudiado. En pacientes con bronquiectasias la colonización por PA, ya incluso con un primer aislamiento de este microorganismo en muestras respiratorias, implica un tratamiento antibiótico agresivo con un fin erradicador, dado el mal pronóstico que su presencia imprime a estos pacientes, si bien para la primoinfección o la colonización crónica por otros microorganismos no existe una indicación clara de tratamiento⁴⁸. Sin embargo, en pacientes con EPOC, el tratamiento antibiótico en presencia de MPP colonizadores de la mucosa bronquial fuera de un proceso de agudización no se ha estudiado lo suficiente. Por lo tanto, la relación EPOC-colonización bronquial-bronquiectasias, en especial por PA (y posiblemente para otros microorganismos también importantes en este contexto, como *Haemophilus influenzae*) abre un campo de investigación especialmente atrayente alrededor del tratamiento antibiótico de la colonización de la mucosa bronquial por MPP en estos pacientes, apoyado por el hecho de la existencia en el mercado de

preparados comerciales de antibióticos por vía inhalada que permitirían un tratamiento más continuo con escasos efectos adversos. Estos tratamientos se están utilizando con éxito en pacientes con bronquiectasias y colonización bronquial por PA⁴⁸, pero no se han probado hasta la fecha con un suficiente nivel de evidencia en pacientes con EPOC.

EPOC con déficit de alfa, antitripsina

El déficit de alfa, antitripsina (AAT) es una causa rara de EPOC y suele aparecer con una frecuencia muy escasa en las tablas etiológicas de bronquiectasias^{48,49}. Sin embargo, algunos autores han encontrado que la prevalencia de bronquiectasias entre pacientes con déficits importantes de esta molécula oscila entre el 40 y el 80%, si bien son estudios realizados en un número limitado de pacientes (fig. 1). En un estudio reciente en 74 pacientes con déficit de AAT (Pi-Z), se observaron cambios morfológicos en la vía aérea con criterios de bronquiectasias en 70 pacientes, 20 de los cuales presentaron bronquiectasias en más de 4 segmentos y eran clínicamente activas (hipersecreción purulenta)⁵⁰. Sin embargo, algunos autores ponen en duda esta asociación y piensan que no implica una relación de causalidad. Así, Cuvellier et al⁵¹ publicaron que la frecuencia de alelos de AAT no está aumentada en 202 pacientes con bronquiectasias respecto a un grupo control, y que éstas son más el resultado de los cambios enfisematosos (ya que las bronquiectasias se observaban en mayor medida en los lóbulos en los que el enfisema es mayor) observados que por el propio déficit enzimático o de otros procesos concurrentes asociados a la génesis de bronquiectasias, que son además más prevalentes en estos pacientes, especialmente infecciones respiratorias de repetición. En este mismo sentido, Pasteur et al⁴⁹, al investigar la etiología de un grupo de 150 pacientes con bronquiectasias, no encontró a ningún paciente con fenotipo homocigótico Pi-ZZ, mientras que la distribución de los fenotipos que suponen deficiencias parciales (Pi-MS y Pi-MZ) presentaron una distribución semejante a la de la población general, por lo que ponían en duda que el déficit de AAT fuera una causa generadora de bronquiectasias. Hasta la fecha, no hay estudios longitudinales, en cualquier caso, que aclaren de una forma definitiva una relación de causalidad entre ambas entidades, si bien es cierto que podría existir cierta lógica fisiopatológica que ligara este déficit enzimático y el desarrollo posterior de bronquiectasias asociadas al desequilibrio de la vía metabólica de las proteasas existente en estos pacientes.

Asociación con EPOC clásica

Algunos estudios, con una sorprendente coincidencia, han observado que la prevalencia de bronquiectasias confirmadas mediante TCAR es aproximadamente el 50% en EPOC moderada-grave^{12,13,42}. Estas bronquiectasias, una vez descartadas las formas evidentes secundarias a otras afecciones, parecen tener un perfil semejante, dado que son cilíndricas, de pequeño tamaño, múltiples y de predominio en ambas bases pulmonares, lo que apoya el hecho de una posible asociación entre ambas enfermedades^{12,13}. Estas características hacen que difícilmente sean identificables mediante la realización de una radiografía simple de tórax y que sea necesaria la realización de cortes tomográficos de alta resolución para su identificación (fig. 2). El papel que la presencia de bronquiectasias ejerce en los pacientes con EPOC sigue siendo motivo de debate. Patel et al¹² observaron que los pacientes con EPOC con bronquiectasias presentaban un grado mayor de inflamación bronquial, un número mayor de aislamientos de MPP en esputo y una duración mayor de las agudizaciones. Por su parte, Martínez-García et al ratificaron los resultados anteriormente descritos en 92 pacientes con EPOC moderada-grave al observar que aquellos con bronquiectasias (53%) conformaban un fenotipo especial de pacientes al presentar un número mayor de agudizaciones, peor calidad de vida, un número mayor de aislamientos y colonizaciones crónicas por MPP y una inflamación sistémica mayor. Estos mismos

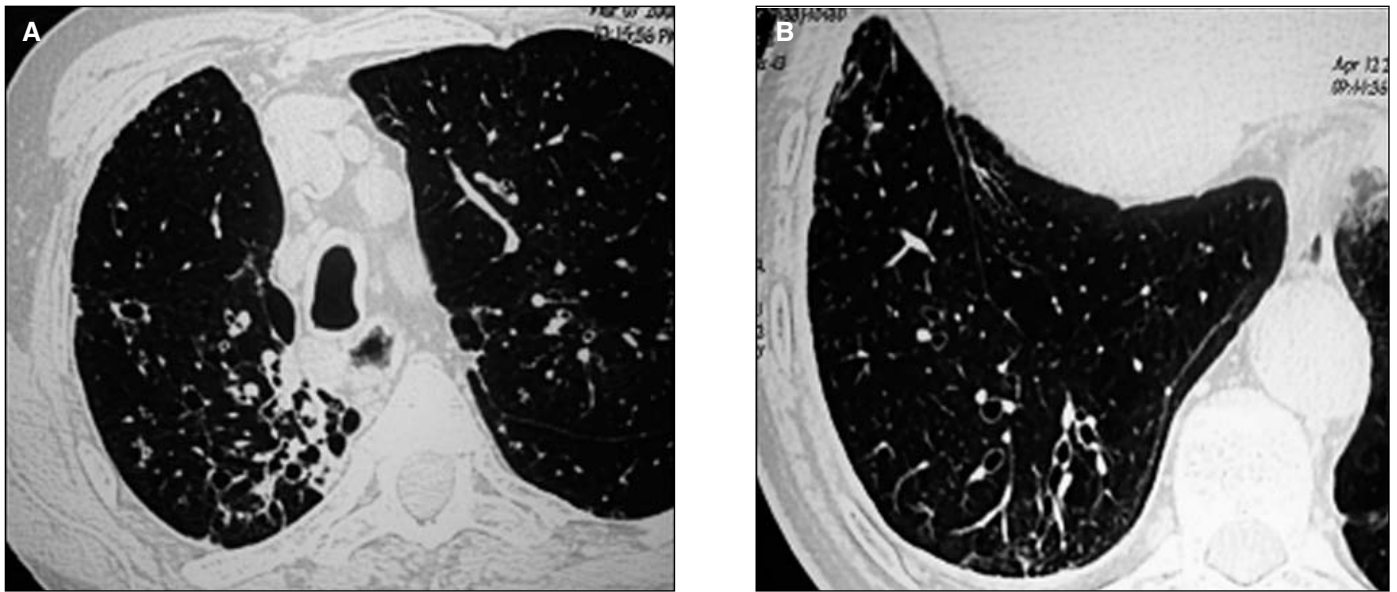


Figura 2. Tomografía computarizada de alta resolución de tórax en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y bronquiectasias. A. Bronquiectasias quísticas sincrónicas a la EPOC relacionadas con una tuberculosis pulmonar previa. B. Bronquiectasias de etiología no conocida de aspecto cilíndrico y basal posiblemente relacionadas con la EPOC grave.

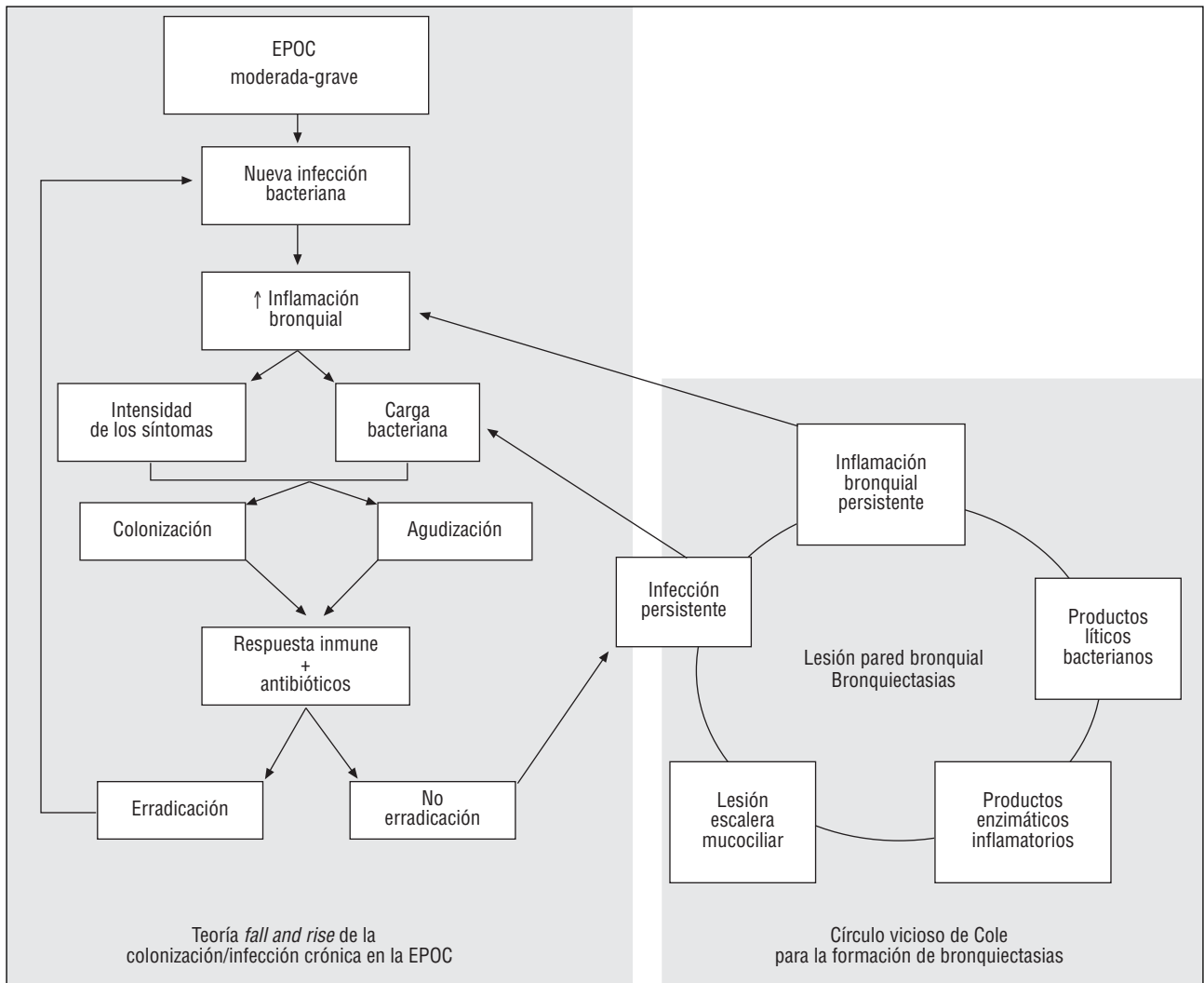


Figura 3. Hipótesis fisiopatológica para la formación de bronquiectasias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada-grave, y la asociación de éstas con un incremento en el número o gravedad de las agudizaciones.

autores observaron que la presencia de bronquiectasias se asoció de forma independiente con un valor del FEV₁ < 50%, la presencia bien en forma de aislamiento único o de colonización/infección por MPP con especial protagonismo de *Haemophilus influenzae* y PA, y la necesidad de al menos una hospitalización por agudización en el año previo. La presencia de estas 3 circunstancias en un mismo paciente con EPOC elevaba la probabilidad de presentar bronquiectasias a más del 90%, frente a una probabilidad inferior al 25% en el caso de no presentar ninguna de las 3 características (datos no publicados). De confirmarse, estos resultados abren un campo de investigación de gran interés y aplicabilidad clínica, dado que se haría prioritaria la identificación temprana de los pacientes con EPOC y bronquiectasias para iniciar en ellos un tratamiento y seguimiento adecuados, en especial si la hipótesis que plantea un peor pronóstico de los fenotipos de EPOC con mayor número de agudizaciones^{52,53}, mayor hipersecreción bronquial^{54,55} o mayor inflamación e infección bronquial^{56,57} son ciertas.

¿Es la EPOC un factor de riesgo para la formación de bronquiectasias?

A pesar de que en algunas tablas etiológicas se incluye la EPOC como una causa conocida de bronquiectasias, hasta la fecha no hay ningún estudio longitudinal que haya abordado el tema de una posible relación de causalidad entre ambas entidades. Sin embargo, y siempre dentro del terreno de la especulación, desde un punto de vista fisiopatológico hay cierta plausibilidad biológica para explicar una posible relación de causalidad entre EPOC y bronquiectasias, en la que la EPOC, en especial las formas moderadas-graves, podrían constituir un factor de riesgo para la génesis de bronquiectasias. En la figura 3 se trata de resumir cuál podría ser la hipótesis fisiopatológica que gobernaría este fenómeno y la relación observada entre las bronquiectasias y el incremento en el número y la gravedad de las agudizaciones en pacientes con EPOC, resultante de unir 2 hipótesis ya conocidas dentro del terreno de la EPOC y de las bronquiectasias, como son la hipótesis *fall and rise* de la colonización/infección persistente de las vías aéreas en la EPOC⁵⁸ y el conocido «círculo vicioso de Cole»¹⁰ para la formación de bronquiectasias que todavía hoy sigue vigente. Zalacaín et al²³ y Monsó et al²⁴ observaron, utilizando técnicas protegidas que evitaban la contaminación desde las vías aéreas superiores, que un porcentaje importante de pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica, en especial las formas moderadas-graves, presentaban una colonización persistente de sus vías aéreas por MPP. Posteriormente, varios autores concluyeron que existía una relación directa entre la presencia de MPP y un grado mayor de inflamación bronquial^{59,60}, y que tanto la carga bacteriana como el grado de inflamación bronquial aumentaban de forma significativa durante las agudizaciones^{58,61}. La hipótesis del *fall and rise* de la EPOC⁵⁸ indica que tras el tratamiento antibiótico de la agudización y la propia respuesta inmunitaria del huésped podría producirse la erradicación de MPP causante y, con ello, prolongar el tiempo hasta una nueva agudización (nueva infección bacteriana), o bien no conseguirse la erradicación del MPP, con lo que en este caso aparecería una situación de infección persistente que acortaría el tiempo libre entre agudizaciones. Es posible que sea esta situación la que mejor enlace con el «círculo vicioso de Cole»¹⁰ para la formación de bronquiectasias en la que una infección bronquial persistente pondría en marcha una serie de mecanismos consistentes en una inflamación bronquial crónica con alteración de los mecanismos mucociliares y la lesión progresiva de la pared bronquial como consecuencia de los productos proteolíticos, tanto bacterianos como inflamatorios (especialmente neutrofílicos), y la ulterior formación de bronquiectasias. Este mecanismo fisiopatológico también explicaría la asociación encontrada entre la presencia de bronquiectasias primarias en pacientes con EPOC y un mayor número o gravedad de las agudizaciones^{12,13}, dado que la infección-inflamación persistentes y la alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar permitirían una carga bacteriana mayor y, con ello, la posibilidad de sobrepasar

con mayor frecuencia y facilidad el umbral de síntomas del individuo con EPOC que define una nueva agudización. En esta situación sería más difícil la erradicación de la MPP tras el tratamiento antibiótico y, con ello, aumentarían la probabilidad de una nueva agudización en un espacio de tiempo menor. Si esta hipótesis es cierta, y teniendo en cuenta que las agudizaciones en pacientes con EPOC se han mostrado como uno de los predictores más robustos de mortalidad⁵² y de descenso acelerado de la función pulmonar⁵³, no es descabellado especular que la presencia de bronquiectasias podría modificar de una forma significativa la historia natural de la propia EPOC en estos pacientes y que, por lo tanto, su identificación temprana se haría prioritaria.

Sin embargo, la demostración de una relación de causalidad entre ambas enfermedades pasa indefectiblemente por la realización de estudios longitudinales en un número importante de pacientes. En este sentido, hay 2 problemas principales para realizar estos estudios. Por un lado, es posible que la latencia en la formación de bronquiectasias en pacientes con EPOC sea prolongada y que, por lo tanto, su demostración requiera de estudios a largo plazo, quizá en el seno de los grandes proyectos que intentan marcar la historia natural de la EPOC. En este sentido, en nuestra experiencia, con una veintena de EPOC moderados o graves sin bronquiectasias previas, no hemos observado la formación de bronquiectasias (con repetición del estudio de TCAR) tras 2 años de seguimiento en ningún paciente (datos no publicados). Por otro lado, además de un incremento en el gasto del estudio, sería necesario realizar estudios de TCAR seriados, diagnóstico actual de elección de las bronquiectasias, con el consiguiente exceso de irradiación del paciente, problema que puede minimizarse actualmente gracias al desarrollo de tecnologías de alta resolución, pero con irradiación baja⁶².

Conclusiones

La prevalencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC moderada-grave se sitúa por encima del 50%. Este fenotipo de pacientes con EPOC y bronquiectasias no debidas a otras causas presenta una mayor inflamación bronquial y sistémica, un mayor número y gravedad de las agudizaciones y una calidad de vida peor, por lo que la presencia de bronquiectasias podría impactar de forma negativa en la propia historia natural de la EPOC, si bien esta circunstancia no se ha estudiado de forma directa. Hay mecanismos fisiopatológicos plausibles que explican que la EPOC en sus formas más graves podría ser un factor de riesgo para la génesis de bronquiectasias con la mediación de la colonización-infección previa de la mucosa bronquial de estos pacientes por MPP, si bien este hecho tan sólo sería demostrable en análisis longitudinales a largo plazo en el seno de los grandes estudios que dibujan la historia natural de la EPOC. Sin embargo, la respuesta a estas cuestiones parece fundamental, ya que supondría probablemente un cambio en el manejo del paciente con EPOC y bronquiectasias. No cabe duda de que la evidencia actual nos invita a pensar que las bronquiectasias son una de esas mil caras con las que la EPOC puede presentarse.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Estévez JI, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología aplicada. Barcelona: Ariel Ciencias Médicas; 2004.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol. 1999;35:159-66.
- Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64:863-8.

4. Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana? Arch Bronconeumol. 2005;41:407-9.
5. Weycker D, Edelsberg J, Oster G. Prevalence and economic burden of bronchiectasis. Clin Pulm Med. 2005;12:205-9.
6. Nicotra MB, Rivera M, Dale AM, Shepherd R, Carter R. Clinical, pathophysiologic, and microbiologic characterization of bronchiectasis in an aging cohort. Chest. 1995;108:955-61.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Consultado 3/12/2009]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intId=2003>
8. Stockley RA. Neutrophils and the patogénesis of COPD. Chest. 2002;121:151s-155s.
9. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. Eur Respir J. 2008;31:396-406.
10. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword—the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6-15.
11. O'Brien CO, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax. 2000;55:635-42.
12. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:400-7.
13. Donat Y, Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P. Prevalencia de bronquiectasias y su impacto clínico-funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica moderado-grave. Arch Bronconeumol. 2008;44:60.
14. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14:595-9.
15. O'Donnell AE. Bronchiectasis. Chest. 2008;134:815-23.
16. Naidich DP, McCauley DJ, Khouri NF, Stitik PP, Siegalman SS. Computed tomography of bronchiectasis. J Comput Assist Tomogr. 1982;6:437-44.
17. Oliveira C, Doña E, De la Cruz JL. Diagnóstico por la imagen en las bronquiectasias. En: Martínez-García MA. Bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. Neumología y Salud. SL ed; 2008.
18. O'Donnell R, Breen D, Wilson S, Djukanovic R. Inflammatory cells in the airways in COPD. Thorax. 2006;61:448-54.
19. Zheng L, Tipoe G, Lam WK, Ho JC, Shum I, Ooi GC, et al. Endothelin-1 in stable bronchiectasis. Eur Respir J. 2000;16:146-9.
20. Chan SC, Shum DK, Ip MS. Sputum sol neutrophils elastase activity in bronchiectasis: differential modulation by syndecan-1. Am Respir J Crit Care Med. 2003;168:192-8.
21. Angrill J, Agusti C, De Celis R, Filella X, Raño A, Elena M, et al. Bronchial inflammation and colonization in patients with clinically stable bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1628-32.
22. Angrill J, Agusti C, De Celis R, Ramo A, Gonzalez J, Sollé T, et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax. 2002;57:15-9.
23. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrón J, Achótegui V, Pijoan JJ, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1999;13:343-8.
24. Monsó E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. Eur Respir J. 1999;13:338-42.
25. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, González J, Xaubert A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1999;14:1015-22.
26. Lapa e Silva JR, Jones JAH, Cole PJ, Poulter LW. The immunological component of the cellular inflammatory infiltrate in bronchiectasis. Thorax. 1989;44:668-73.
27. Gaga M, Bentley AM, Humbert M, Barkans J, O'Brien F, Wathen CG, et al. Increases in CD4 + T lymphocytes, macrophages, neutrophils and interleukin 8 positive cells in the airways of patients with bronchiectasis. Thorax. 1998;53:685-91.
28. Murphy MB, Reen DJ, Fitzgerald MX. Atopy, immunological changes, and respiratory function in bronchiectasis. Thorax. 1984;39:179-84.
29. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2005;41:1-25.
30. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Leven M, Ortvist A, et al. European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Eur Respir J. 2005;26:1138-80.
31. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soriano JB. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Chest. 2007;132:1565-72.
32. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. Eur Respir J. 1996;9:1601-4.
33. Davies G, Wells AU, Doffman S, Watanabe S, Wilson R. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* on pulmonary function in patients with bronchiectasis. Eur Respir J. 2006;28:974-9.
34. Martínez-García MA, Perpiñá R, Román P, Soler JJ. Quality of life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. Chest. 2005;128:739-45.
35. Miszkial KA, Wells AU, Rubens MB, Cole PJ, Hansell DM. Effects of airway infection by *Pseudomonas aeruginosa*: a computed tomography study. Thorax. 1997;52:260-4.
36. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Colmes PW. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. Respir Med. 2007;101:1633-8.
37. Loebinge MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. Eur Respir J. 2009;34:843-9.
38. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med. 2005;165:891-7.
39. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:853-60.
40. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Iaso E, Marts JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Chest. 1999;116:40-6.
41. Sethi S, Evans N, Brydon RN, Grant JB, Murphy TF. New strains of bacterial and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2002;347:465-71.
42. García-Vidal C, Almagro P, Romani V, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Canales L, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. Eur Respir J. 2009;34:1072-8.
43. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Chest. 1998;113:1542-8.
44. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 1998;157:1498-505.
45. Lode H, Allewelt M, Balk S, De Roux A, Mauch H, Niederman M, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. Infection. 2007;35:143-9.
46. Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2009;15:138-42.
47. Hill AT, Campbell EJ, Hill ST, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. Am J Med. 2000;109:288-95.
48. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez-García MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. Arch Bronconeumol. 2008;44:629-40.
49. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coultan RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1277-84.
50. Parr DG, Guest PG, Reynolds JH, Dowson LJ, Stockley RA. Prevalence and impact of bronchiectasis in alpha 1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:1215-21.
51. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF, Benhamou D, Martin JP, Bénichou J, et al. Distribution of alpha 1 antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. Chest. 2000;117:415-9.
52. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005;60:925-31.
53. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002;57:847-52.
54. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153:1530-5.
55. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. Eur Respir J. 1995;8:1333-8.
56. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax. 2000;55:114-20.
57. Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1090-5.
58. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacterial important? Eur Respir J. 2002;20:Suppl 36:9s-19s.
59. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:991-8.
60. Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. Eur Respir J. 2004;23:685-91.
61. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. Thorax. 2002;57:759-64.
62. Hoffman EA, Simon BA, McLennan G. A structural and functional assessment of the lung via multidetector-row computed tomography. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:519-34.